Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge Menactra® sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for Menactra-vaccinen.

Menactra®, meningokok (gruppe A, C, Y og W-135) polysaccharid Difteritoksoidkonjugatvaccine
Opløsning til intramuskulær injektion

Førstegangsgodkendelse i USA: 2005

-------------------------------SENESTE **STORE ÆNDRINGER** -------------------------

Advarsler og forholdsregler, ændret immunkompetence (5.3) **4/2018**

----------------------------INDIKATIONER **OG** BRUG-----------------------

Menactra er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge invasiv meningokoksygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* serogrupperne A, C, Y og W-135. Menactra er godkendt til brug hos personer i alderen 9 måneder til 55 år. Menactra forebygger ikke *N meningitidis* serogruppe B-sygdom. (1)

----------------------DOSERING **OG** ADMINISTRATION- ...

En dosis på 0,5 ml til intramuskulær injektion. (2)

Primær vaccination:
- Børn i alderen 9 til 23 måneder: To doser med tre måneders mellemrum.
- Personer i alderen 2 til 55 år: En enkelt dosis.

Boostervaccination:
- En enkelt boosterdosis kan gives til personer i alderen 15 til 55 år med fortsat risiko for meningokoksygdom, hvis der er gået mindst 4 år siden den forrige dosis.

----- ... **DOSERINGSFORMER OG** STYRKER-----------------

Opløsning leveret i 0,5 ml enkeltdosis hætteglas (3)

--------------------------------KONTRAINDIKATIONER--------------------------

- Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en meningokokkapsulært polysaccharid-, difteritoksoid- eller CRM197-indeholdende vaccine, eller til nogen af komponenterne i Menactra. (4)

----- ...ADVARSLER **OG** FORHOLDSREGLER----------------

- Personer, der tidligere har fået diagnosen Guillain-Barré syndrom (GBS), kan have øget risiko for GBS efter at have modtaget Menactra. Beslutningen om at give Menactra bør tage højde for de potentielle fordele og risici. (5.1)

------------------------------BIVIRKNINGER ------------------------

- Almindelige (ÿ10%) rapporterede bivirkninger hos spædbørn og småbørn i alderen 9 og 12 måneder var ømhed, erytem og hævelse på injektionsstedet; irritabilitet, unormal gråd, døsighed, appetitløshed, opkastning og feber. (6)

- Almindelige (ÿ10%) anmodede bivirkninger hos personer i alderen 2 til 55 år, der fik en enkelt dosis, oplevede smerter, rødme, induration og hævelse på injektionsstedet; anoreksi og diarré. Andre almindelige bivirkninger var irritabilitet og døsighed (2-10 år), hovedpine, træthed, utilpashed og ledsmerter (11-55 år). (6)

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Sanofi Pasteur Inc. på 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) eller VAERS på 1-800-822-7967 eller http:// vaers.hhs.gov.

-------------------------------- LÆGEMIDDELINTERAKTIONER---------------------------

- Når Menactra og DAPTACEL® (difteri- og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine adsorberet) skal administreres til børn i alderen 4 til 6 år, bør samtidig administration af de 2 vacciner eller administration af Menactra før DAPTACEL foretrækkes. Administration af Menactra en måned efter, at DAPTACEL har vist sig at reducere meningokokantistofresponser på Menactra. (7.1)
- Pneumokokantistofresponser på nogle serotyper i Prevnar (PCV7) blev reduceret efter samtidig administration af Menactra og PCV7. (7.1)

----------------------------------ANVENDELSE **I SPECIFIKKE** POPULATIONER--------------

- Menactras sikkerhed og effektivitet er ikke fastslået hos børn under 9 måneder, gravide kvinder, ammende mødre og voksne over 55 år. (8,1, 8,2, 8,4, 8,5)

- Et graviditetsregister er tilgængeligt. Kontakt Sanofi Pasteur Inc. på 1-800-822-2463. (8.1)

Se **17 PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION.**

Revideret: april 2018

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 **INDIKATIONER OG BRUG**
2 **DOSERING OG ADMINISTRATION**
2.1 Forberedelse til administration
2.2 Dosis og tidsplan
3 **DOSERINGSFORMER OG STYRKER**
4 **KONTRAINDIKATIONER**
5 **ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER**
5.1 Guillain-Barré syndrom
5.2 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner
5.3 Ændret immunkompetence
5.4 Begrænsninger af vacciners effektivitet
5.5 Synkope
6 **BIVIRKNINGER**
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 **LÆGEMIDLERINTERAKTIONER**
7.1 Samtidig administration med andre vacciner
7.2 Immunsuppressive terapier
8 **BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER**
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
11 **BESKRIVELSE**
12 **KLINISK FARMAKOLOGI**
12.1 Virkningsmekanisme
13 **IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI**
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 **KLINISKE STUDIER**
14.1 Effektivitet
14.2 Immunogenicitet
14.3 Samtidig vaccineadministration
15 **REFERENCER**
16 **LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING**
16.1 Leveringsmåde
16.2 Opbevaring og håndtering
17 **INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING**

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER:

1 INDIKATIONER OG BRUG

Menactra®, Meningokok (Gruppe A, C, Y og W-135) Polysaccharid Difteri Toxoid Konjugatvaccine er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge invasiv meningokokinfektion sygdomme forårsaget af *Neisseria meningitidis* serogrupperne A, C, Y og W-135. Menactra er godkendt til brug for personer i alderen 9 måneder til 55 år. Menactra forebygger ikke *N meningitidis* serogruppe B sygdom.

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Forberedelse til administration

Menactra er en klar til let uklar opløsning. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og containertilladelse. Hvis nogen af disse betingelser er til stede, bør vaccinen ikke administreres.

Træk 0,5 ml vaccinedosis op fra enkeltdosishætteglasset ved hjælp af en steril nål og sprøjte.

2.2 Dosis og tidsplan

Menactra administreres som en dosis på 0,5 ml ved intramuskulær injektion. Må ikke administreres produkt intravenøst eller subkutant.

Primærvaccination:

- Til børn i alderen 9 til 23 måneder gives Menactra som en serie med 2 doser over tre måneder bortset.

Machine Translated by Google

- Personer i alderen 2 til 55 år gives Menactra som en enkelt dosis.

Boostervaccinationer:

- En enkelt boosterdosis kan gives til personer i alderen 15 til 55 år med fortsat risiko for meningokoksygdom, hvis der er gået mindst 4 år siden den forrige dosis.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Menactra er en opløsning, der leveres i 0,5 ml enkeltdosis hætteglas. [Se *beskrivelse (11)* for en komplet liste over ingredienser.]

4 KONTRAINDIKATIONER

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en meningokokkapsel polysaccharid-, difteritoksoid- eller CRM197-holdig vaccine eller til nogen af komponenterne i Menactra [se *Beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Guillain-Barré syndrom

Personer, der tidligere er blevet diagnosticeret med Guillain-Barré syndrom (GBS), kan have en øget risiko for GBS efter modtagelse af Menactra. Beslutningen om at give Menactra bør tage højde for potentielle fordele og risici.

Machine Translated by Google

GBS er blevet rapporteret i tidsmæssig sammenhæng efter administration af Menactra (1) (2). Risikoen for GBS efter Menactra-vaccination blev evalueret i en retrospektiv undersøgelse efter markedsføring. kohortestudie [se *Erfaring efter markedsføring (6.2)].*

5.2 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner

Før administration bør sundhedspersonalet gennemgå immuniseringshistorikken for mulig vaccinefølsomhed og tidligere vaccinationsrelaterede bivirkninger for at muliggøre en vurdering af fordele og risici. Adrenalin og andre passende midler, der anvendes til kontrol af øjeblikkelige allergiske reaktioner skal være øjeblikkeligt tilgængelige i tilfælde af en akut anafylaktisk reaktion forekomme.

5.3 Ændret immunkompetence

- *Nedsat immunrespons*

Nogle personer med ændret immunkompetence, herunder nogle personer, der modtager immunsuppressiv behandling kan have reduceret immunrespons på Menactra.

- *Komplementmangel*

Personer med visse komplementmangler og personer, der modtager behandling, der hæmmer terminal komplementaktivering (for eksempel eculizumab) har øget risiko for invasiv sygdomme forårsaget af *N meningitidis,* herunder invasiv sygdom forårsaget af serogrupperne A, C, Y og W-135, selvom de udvikler antistoffer efter vaccination med Menactra. [Se *Klinisk Farmakologi (12).]*

Machine Translated by Google

5.4 Begrænsninger af vaccineeffektivitet

Menactra beskytter muligvis ikke alle modtagere.

5.5 Synkope

Der er rapporteret om synkope (besvimelse) efter vaccination med Menactra. Procedurer bør på plads for at forebygge faldskader og håndtere synkopale reaktioner.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under meget varierende forhold, kan bivirkningsrater observerede i kliniske forsøg med en vaccine kan ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg af en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

børn i alderen 9 til 12 måneder

Sikkerheden af Menactra blev evalueret i fire kliniske studier, der inkluderede 3721 deltagere, som fik Menactra i 9- og 12-månedersalderen. Disse børn fik også Menactra i 12-månedersalderen. en eller flere andre anbefalede vacciner [Mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkoppervirusvaccine] Levende (MMRV) eller mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virusvaccine (MMR) og skoldkoppevirus levende vacciner (V) hver fremstillet af Merck & Co., Inc., pneumokok 7-valent konjugat Vaccine (Difteri CRM197 Protein) fremstillet af Wyeth Pharmaceuticals Inc. (PCV7), Hepatitis A-vaccine fremstillet af Merck & Co., Inc. (HepA). En kontrolgruppe på 997 børn

Machine Translated by Google

blev indskrevet i en alder af 12 måneder og fik to eller flere børnevacciner [MMRV (eller MMR+V), PCV7, HepA] ved 12 måneders alderen [se *Samtidig vaccineadministration (14.3)]*. Tre procent af personerne fik MMR og V i stedet for MMRV i en alder af 12 måneder.

Det primære sikkerhedsstudie var et kontrolleret forsøg, der inkluderede 1256 børn, som fik Menactra i 9 og 12 måneders alderen. I 12 måneders alderen fik disse børn MMRV (eller MMR+V), PCV7 og HepA. En kontrolgruppe på 522 børn fik MMRV, PCV7 og HepA. Af de 1778 børn, 78% af deltagerne (Menactra, N=1056; kontrolgruppe, N=322) blev indskrevet på steder i USA og 22 % på et sted i Chile. (Menactra, N=200; kontrolgruppe, N=200).

personer i alderen 2 til 55 år

Sikkerheden af Menactra blev evalueret i otte kliniske studier med 10.057 deltagere. i alderen 2-55 år, der modtog Menactra, og 5.266 deltagere, der modtog Menomune® A/C/Y/W-135, Meningokok-polysaccharidvaccine, gruppe A, C, Y og W-135 kombineret. Der var ingen væsentlige forskelle i demografiske karakteristika mellem vaccinegrupperne. Blandt Menactra-modtagere i alderen 2-55 år var 24,0 %, 16,2 %, 40,4 % og 19,4 % i aldersgruppen 2-10, henholdsvis 11-14, 15-25 og 26-55 år. Blandt Menomune – A/C/Y/W-135 modtagere i alderen 2-55 år. 42,3 %, 9,3 %, 30,0 % og 18,5 % var i aldersgruppen 2-10, 11-14, 15-25 og aldersgrupper i alderen 26-55 år. De tre primære sikkerhedsstudier var randomiserede, aktive-kontrollerede forsøg med deltagere i alderen 2-10 år (Menactra, N=1713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1519), 11-18 år (Menactra, N=2270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972) og 18-55 år (Menactra, N=1384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1170), Henholdsvis. Ud af de 3232 børn i alderen 2-10 år var 68 % af deltagerne (Menactra, N=1164;

Machine Translated by Google

Menomune – A/C/Y/W-135, N=1031) blev inkluderet på amerikanske centre og 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, N=488) af deltagere på et chilensk sted. Medianalderen i chilenske og amerikanske delpopulationer var henholdsvis 5 og 6 år. Alle unge og voksne var registreret på amerikanske klinikker. Da administrationsvejen var forskellig for de to vacciner (Menactra givet intramuskulært, Menomune – A/C/Y/W-135 givet subkutant), studiepersonale indsamler sikkerhedsdataene afveg fra det personale, der administrerede vaccinen.

Boostervaccinationsstudie

I et åbent forsøg udført i USA blev 834 personer inkluderet i forsøget for at modtage en enkelt dosis af Menactra 4-6 år efter en tidligere dosis. Deltagernes medianalder var 17,1 år på det tidspunkt. af boosterdosis.

Sikkerhedsevaluering

deltagere blev overvåget efter hver vaccination i 20 eller 30 minutter for at se på umiddelbare reaktioner, afhængigt af undersøgelsen. Anmodede reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner blev registreret i en dagbog. -kort i 7 sammenhængende dage efter hver vaccination. Deltagerne blev overvåget i 28 dage (30 dage for spædbørn og småbørn) for uopfordrede bivirkninger og i 6 måneder efter vaccination for besøg på skadestuen, uventede besøg hos en læge på klinikken og alvorlige bivirkninger. Uopfordrede oplysninger om bivirkninger blev indhentet enten via telefoninterview eller ved en mellemliggende klinikbesøg. Information om bivirkninger, der opstod i de 6 måneder efter vaccination. tidsperioder blev indhentet via et skriftligt telefoninterview.

Machine Translated by Google

Alvorlige bivirkninger i alle sikkerhedsstudier

Alvorlige bivirkninger (SAE'er) blev rapporteret i løbet af en 6-måneders periode efter vaccinationer til personer i alderen 9 måneder til 55 år. Til børn, der fik Menactra ved 9 måneder og ved 12 måneders alderen forekom alvorlige bivirkninger med en rate på 2,0% - 2,5%. Hos deltagere, der modtog en eller flere børnevacciner (uden samtidig administration af Menactra) ved 12 måneder I alderen 6 år forekom alvorlige bivirkninger med en rate på 1,6 % - 3,6 %, afhængigt af antallet og typen af vacciner. modtog. Hos børn i alderen 2-10 år forekom alvorlige bivirkninger med en rate på 0,6% efter Menactra og med en rate på 0,7% efter Menomune – A/C/Y/W-135. Hos unge i alderen 11 til 18 år og voksne i alderen 18 til 55 år forekom alvorlige bivirkninger med en rate på 1,0 % efter behandling med Menactra. og med en rate på 1,3% efter Menomune – A/C/Y/W-135. Hos unge og voksne, alvorlige bivirkninger forekom med en rate på 1,3% efter boostervaccination med Menactra.

ønskede bivirkninger i de primære sikkerhedsstudier

De hyppigst rapporterede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger inden for 7 dage efter vaccination hos børn i alderen 9 måneder og 12 måneder (Tabel 1) var på injektionsstedet ømhed og irritabilitet.

De hyppigst rapporterede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger hos amerikanske børn i alderen 2-10 år (Tabel 2) oplevede smerter og irritabilitet på injektionsstedet. Diarré, døsighed, og anoreksi var også almindelige.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger på injektionsstedet og systemiske bivirkninger hos unge i alderen 11-18 år (tabel 3) og voksne i alderen 18-55 år (tabel 4) efter en enkelt dosis

Machine Translated by Google

var smerter på injektionsstedet, hovedpine og træthed. Bortset fra rødme hos voksne, reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret hyppigere efter Menactra-vaccination end efter Menomune – A/C/Y/W-135 vaccinationer.

Machine Translated by Google

Tabel 1: Procentdel af amerikanske deltagere, der rapporterer ønskede bivirkninger inden for 7 dage efter vaccineadministration ved 9 måneder og 12 måneders alderen

	Menactra i en alder af 9 måneder Nd =998 - 1002			Menactra + PCV7a + MMRVb + HepAc ved 12 måneders alderen Nd =898 - 908			PCV7a + MMRVb + HepAc i en alder af 12 måneder Nd = 302 - 307		
Reaktion	**Enhver**	**grad 2 Grad**	**3 Enhver grad**	**2 Grad 3**	**Enhver grad**	**2 Grad 3**			
Lokalt/injektionssted									
Ømhed									
Menactra-stedet	37,4	4.3	0,6	48,5	7,5	1.3	-	-	-
PCV7-sted	-	-	-	45,6	9.4	1.6	45,7	8.3	0,3
MMRV-sted	-	-	-	38,9	7.1	1.0	43,0	5.2	0,0
HepA-sted	-	-	-	43,4	8,7	1.4	40,9	4.6	0,3
Erytem									
Menactra-stedet	30,2	2,5	0,3	30.1	1.3	0,1	-	-	-
PCV7-sted	-	-	-	29,4	2.6	0,2	32,6	3.0	0,7
MMRV-sted	-	-	-	22,5	0,9	0,3	33,2	5,9	0,0
HepA-sted	-	-	-	25.1	1.1	0,0	26,6	0,7	0,0
Hævelse									
Menactra-stedet	16,8	0,9	0,2	16.2	0,9	0,1	-	-	-
PCV7-sted	-	-	-	19,5	1.3	0,4	16,6	1.3	0,7
MMRV-sted	-	-	-	12.1	0,4	0,1	14.1	0,3	0,0
HepA-sted	-	-	-	16.4	0,7	0,2	13,5	0,0	0,3
Systemisk									
Irritabilitetg	56,8	23.1	2,9	62,1	25,7	3.7	64,8	28,7	4.2
Unormal grådh 33,3 Døsighedi		8.3	2.0	40,0	11,5	2.4	39,4	10.1	0,7
	30,2	3,5	0,7	39,8	5.3	1.1	39,1	5.2	0,7
Appetittab	30,2	7.1	1.2	35,7	7,6	2.6	31,9	6,5	0,7
Opkastning	14.1	4.6	0,3	11.0	4.4	0,2	9,8	2.0	0,0
Feber	12.2	4,5	1.1	24,5	11.9	2.2	21,8	7.3	2.6

en PCV7 (Prevnar®) = Pneumokok 7-valent konjugatvaccine

b. MMRV (ProQuad®)) = Levende vaccine mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper

Machine Translated by Google

c HepA (VAQTA®)) = Hepatitis A-vaccine, inaktiveret

d N = Antallet af deltagere med tilgængelige data.

e Grad 2: Gråd og protesterer, når injektionsstedet berøres, Grad 3: Gråd, når den injicerede legemsdel bevæges, eller bevægelsen af den injicerede ekstremitet reduceres.

f Grad 2: ÿ1,0 tommer til <2,0 tommer, Grad 3: ÿ2,0 tommer.

g Grad 2: kræver øget opmærksomhed, Grad 3: utrøstelig.

timer Grad 2: 1 til 3 timer, Grad 3: >3 timer.

i Grad 2: ikke interesseret i omgivelserne eller vågnede ikke for at spise/måltid, Grad 3: sover det meste af tiden eller svært at vågne op.

j Grad 2: udebliver helt fra 1 eller 2 måltider, Grad 3: afviser ÿ3 måltider/måltider eller afviser de fleste måltider/måltider.

k Grad 2: 2 til 5 episoder pr. 24 timer, Grad 3: ÿ6 episoder pr. 24 timer eller som kræver parenteral hydrering.

l Grad 2: >38,5°C til ÿ39,5°C, Grad 3: >39,5°C.

Machine Translated by Google

Tabel 2: Procentdel af amerikanske deltagere i alderen 2 år til 10 år, der rapporterer anmodede bivirkninger inden for 7 dage efter vaccineadministration

	Menactra Na =1156 - 1157			Menomune – A/C/Y/W-135 Na =1027		
Reaktion	**Enhver**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Enhver**	**2. klasse**	**3. klasse**
Lokalt/injektionssted						
Smerte	45,0	4.9	0,3	26.1	2,5	0,0
Rødme	21,8	4.6	3,9	7,9	0,5	0,0
Indurationc	18,9	3.4	1.4	4.2	0,6	0,0
Hævelse	17.4	3,9	1.9	2,8	0,3	0,0
Systemisk						
Irritabilitet	12.4	3.0	0,3	12.2	2.6	0,6
Diarré	11.1	2.1	0,2	11.8	2,5	0,3
Døsighed	10,8	2.7	0,3	11.2	2,5	0,5
Anoreksi	8.2	1.7	0,4	8,7	1.3	0,8
Ledsmerter	6,8	0,5	0,2	5.3	0,7	0,0
Feber	5.2	1.7	0,3	5.2	1.7	0,2
Rashj	3.4	-	-	3.0	-	-
Opkastning	3.0	0,7	0,3	2.7	0,7	0,6
Beslaglæggelse	0,0	-	-	0,0	-	-

a N = Det samlede antal deltagere, der rapporterede mindst én efterspurgt reaktion. Deltagernes medianalder var 6 år i begge vaccinegrupper.

b Grad 2: forstyrrer normale aktiviteter, Grad 3: invaliderende, uvillig til at bevæge armen.

c Grad 2: 1,0-2,0 tommer, Grad 3: >2,0 tommer.

dage Grad 2: 1-3 timers varighed, Grad 3: >3 timers varighed.

e Grad 2: 3-4 episoder, Grad 3: ÿ5 episoder.

Grad 2 : forstyrrer normale aktiviteter, Grad 3: invaliderende, uvillig til at lege eller interagere med andre.

g Grad 2: 2 måltider sprunget over, Grad 3: ÿ3 måltider sprunget over.

Machine Translated by Google

Grad 2: nedsat bevægelsesfrihed på grund af smerte eller ubehag, Grad 3: ude af stand til at bevæge større led på grund af smerter.

[i] Ækvivalent oral temperatur; Grad 2: 38,4°C til 39,4ºC, Grad 3: ÿ39,5ºC.

[j] Disse anmodede bivirkninger blev kun rapporteret som tilstedeværende eller fraværende.

[k] Grad 2: 2 episoder, Grad 3: ÿ3 episoder.

Bemærk: Under studiet blev grad 1, grad 2 og grad 3 indsamlet som henholdsvis mild, moderat og svær.

Machine Translated by Google

Tabel 3: Procentdel af deltagere i alderen 11 år til 18 år, der anmodes om at rapportere bivirkninger inden for 7 dage efter vaccineadministration med en enkelt dosis

	Menactra			Menomune – A/C/Y/W-135		
	Na =2264 - 2265			Na =970		
Reaktion	Enhver	2. klasse 3		Enhver	2. klasse 3	
Lokalt/injektionssted						
Smerte	59,2 grader	12,8 grader	0,3	28,7	2.6	0,0
Induration	15,7 grader	2,5c	0,3	5.2	0,5	0,0
Rødme	10,9 grader	1,6c	0,6 grader	5.7	0,4	0,0
Hævelse	10,8 grader	1,9 grader	0,5c	3.6	0,3	0,0
Systemisk						
Hovedpine	35,6 grader	9,6 grader	1.1	29.3	6,5	0,4
Træthed	30,0 grader	7,5	1,1c	25.1	6.2	0,2
Malaisee	21,9 grader	5,8 grader	1.1	16,8	3.4	0,4
Ledsmerter	17,4 grader	3,6 grader	0,4	10.2	2.1	0,1
Diarré	12,0	1.6	0,3	10.2	1.3	0,0
Anoreksi	10,7 grader	2.0	0,3	7,7	1.1	0,2
Chillse	7,0 grader	1,7 grader	0,2	3,5	0,4	0,1
Feber	5,1 grader	0,6	0,0	3.0	0,3	0,1
Opkastning	1.9	0,4	0,3	1.4	0,5	0,3
Rashj	1.6	-	-	1.4	-	-
Beslaglæggelse	0,0	-	-	0,0	-	-

a N = Antallet af deltagere med tilgængelige data.

b Grad 2: forstyrrer eller begrænser normal armbevægelse, Grad 3: invaliderende, ude af stand til at bevæge armen.

c Angiver *p* <0,05 signifikansniveau. P-værdierne blev beregnet for hver kategori og sværhedsgrad ved hjælp af Chi-kvadrat prøve.

d Grad 2: 1,0-2,0 tommer, Grad 3: >2,0 tommer.

e Grad 2: forstyrrer normale aktiviteter, Grad 3: kræver sengeleje.

f Grad 2: 3-4 episoder, Grad 3: ÿ5 episoder.

Machine Translated by Google

1 g Grad 2: 2 måltider sprunget over, Grad 3: ÿ3 måltider sprunget over.

2 timer Ækvivalent til oral temperatur; Grad 2: 38,5°C til 39,4ºC, Grad 3: ÿ39,5ºC.

Grad 3 : 2 episoder, Grad 3: ÿ3 episoder.

j 4 Disse anmodede bivirkninger blev kun rapporteret som tilstedeværende eller fraværende.

5 Bemærk: Under studiet blev grad 1, grad 2 og grad 3 indsamlet som henholdsvis mild, moderat og svær.

6

7

Tabel 4: Procentdel af deltagere i alderen 18 år til 55 år, der har anmodet om rapportering bivirkninger inden for 7 dage efter vaccineadministration med en enkelt dosis

	Menactra Na=1371			**Menomune – A/C/Y/W-135** Na=1159		
Reaktion	**Enhver**	**Grad 2**	**Grad 3**	**Enhver**	**Grad 2**	**Grad 3**
Lokalt/injektionssted						
Smerte	53,9 grader	11,3 grader	0,2	48,1	3.3	0,1
Induration	17,1 grader	3,4 grader	0,7 grader	11.0	1.0	0,0
Rødme	14.4	2,9	1,1c	16,0	1.9	0,1
Hævelse	12,6 grader	2,3 grader	0,9 grader	7,6	0,7	0,0
Systemisk						
Hovedpine	41,4	10.1	1.2	41,8	8,9	0,9
Træthed	34,7	8.3	0,9	32,3	6.6	0,4
Utilpashed	23,6	6,6 grader	1.1	22.3	4.7	0,9
Ledsmerter	19,8 grader	4,7 grader	0,3	16,0	2.6	0,1
Diarré	16,0	2.6	0,4	14,0	2,9	0,3
Anoreksi	11.8	2.3	0,4	9,9	1.6	0,4
Chillse	9,7 grader	2,1c	0,6 grader	5.6	1.0	0,0
Opkastning	2.3	0,4	0,2	1,5	0,2	0,4
Feber	1,5c	0,3	0,0	0,5	0,1	0,0
Rashj	1.4	-	-	0,8	-	-
Beslaglæggelse	0,0	-	-	0,0	-	-

a N = Antallet af deltagere med tilgængelige data.

b Grad 2: forstyrrer eller begrænser normal armbevægelse, Grad 3: invaliderende, ude af stand til at bevæge armen.

c Angiver *p* <0,05 signifikansniveau. P-værdierne blev beregnet for hver kategori og sværhedsgrad ved hjælp af Chi-kvadrat prøve.

d Grad 2: 1,0-2,0 tommer, Grad 3: >2,0 tommer.

e Grad 2: forstyrrer normale aktiviteter, Grad 3: kræver sengeleje.

f Grad 2: 3-4 episoder, Grad 3: ÿ5 episoder.

Machine Translated by Google

g Grad 2: 2 måltider sprunget over, Grad 3: ÿ3 måltider sprunget over.

timer Grad 2: 2 episoder, Grad 3: ÿ3 episoder.

i Ækvivalent oral temperatur; Grad 2: 39,0 °C til 39,9 °C, Grad 3: ÿ40,0 °C.

j Disse anmodede bivirkninger blev kun rapporteret som tilstedeværende eller fraværende.

Bemærk: Under studiet blev grad 1, grad 2 og grad 3 indsamlet som henholdsvis mild, moderat og svær.

ønskede bivirkninger i et boostervaccinationsstudie

For en beskrivelse af studiedesignet og antallet af deltagere, [se *Erfaring med kliniske forsøg, Boostervaccinationsstudie (6.1)].* Det mest almindelige anmodede injektionssted og systemiske reaktioner inden for 7 dage efter vaccination var henholdsvis smerter (60,2%) og muskelsmerter (42,8%). De samlede forekomster af anmodede reaktioner på injektionsstedet og anmodede systemiske reaktioner var ensartede med af dem, der observeres hos unge og voksne efter en enkelt dosis Menactra. Størstedelen af de anmodede reaktioner var grad 1 eller 2 og forsvandt inden for 3 dage.

bivirkninger i samtidige vaccinestudier

Ønskede reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner ved administration sammen med rutinemæssige pædiatriske vacciner

For en beskrivelse af studiedesignet og antallet af deltagere, [se *Erfaring med kliniske forsøg (6,1), Samtidig vaccineadministration (14,3)].* I det primære sikkerhedsstudie deltog 1378 amerikanske børn blev indskrevet til at modtage Menactra alene i 9-måneders alderen og Menactra plus en eller flere andre rutinemæssigt administrerede vacciner (MMRV, PCV7 og HepA) i 12-månedersalderen (N=961). En anden gruppe børn fik to eller flere rutinemæssigt administrerede vacciner (MMRV, PCV7 og HepA) (kontrolgruppe, n=321) ved 12 måneders alderen. Hyppigheden af forekomsten af anmodet bivirkninger er vist i tabel 1. Deltagere, der fik Menactra, og de samtidige

Machine Translated by Google

vacciner ved 12 måneders alderen beskrevet ovenfor rapporterede lignende hyppigheder af ømhed, rødme og hævelse på Menactra-injektionsstedet og på de samtidige vaccineinjektionssteder. Ømhed var den hyppigste reaktion på injektionsstedet (48 %, 39 %, 46 % og 43 % ved Menactra-, MMRV-, PCV7- og HepA-steder (henholdsvis). Irritabilitet var den hyppigste systemisk reaktion, rapporteret hos 62% af modtagerne af Menactra plus samtidige vacciner, og 65% i kontrolgruppen. [Se *Samtidig vaccineadministration* *(14.3).]*

I et randomiseret, parallelt gruppebaseret, amerikansk multicenter klinisk forsøg udført på børn i alderen 4 til 6 år år blev Menactra administreret som følger: 30 dage efter samtidig DAPTACEL® , Difteri- og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine adsorberet (DTaP) fremstillet af Sanofi Pasteur Limited + IPOL® , Inaktiveret poliovirusvaccine (IPV) fremstillet af Sanofi Pasteur SA [Gruppe A]; samtidig med DAPTACEL efterfulgt af 30 dage senere med IPV [Gruppe B]; samtidig med IPV efterfulgt 30 dage senere af DAPTACEL [Gruppe C]. Anmodede reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner blev registreret i et dagbogskort for 7 dage i træk efter hver vaccination. For alle studiegrupper var den hyppigst rapporterede anmodede lokale reaktioner på Menactra-stedet var smerte: 52,2 %, 60,9 % og 56,0 % af deltagerne i Grupper A, B og C, henholdsvis. For alle studiegrupper var den hyppigst rapporterede systemiske reaktioner efter administration af Menactra alene eller sammen med de respektive samtidige lægemidler vacciner var muskelsmerter: 24,2%, 37,3% og 26,7% af deltagerne i gruppe A, B og C, Feber >39,5ºC forekom ved <1,0% i alle grupper. [Se *Samtidig vaccine] Administration* *(14.3).]*

Machine Translated by Google

Anmodede reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner ved administration sammen med stivkrampe og difteri Toxoid-adsorberet vaccine

I et klinisk studie blev forekomsten af lokale og systemiske reaktioner efter Menactra og Tetanus og Difteritoksoid-adsorberet (Td) vaccine fremstillet af Sanofi Pasteur Inc. blev sammenlignet [se *Lægemiddelinteraktioner (7)* og *Samtidig vaccineadministration (14.3)* for studiebeskrivelse]. Smerter på injektionsstedet blev rapporteret hyppigere efter Td-vaccination end efter Menactra vaccination (71 % versus 53 %). Den samlede forekomst af systemiske bivirkninger var højere, når Menactra- og Td-vacciner blev givet samtidig end da Menactra blev administreret. 28 dage efter Td-vaccinen (59 % versus 36 %). I begge grupper var de mest almindelige reaktioner hovedpine (Menactra + Td-vaccine, 36%; Td-vaccine + placebo, 34%; Menactra alene, 22%) og træthed (Menactra + Td-vaccine, 32%; Td-vaccine + placebo, 29%; Menactra alene, 17%). Feber. ÿ40,0ºC forekom ved ÿ0,5% i alle grupper.

Ønskede reaktioner på injektionsstedet og systemiske reaktioner ved administration sammen med tyfus Vi polysaccharid Vaccine

I et klinisk studie blev forekomsten af lokale og systemiske reaktioner efter Menactra og Typhim Vi® Tyfus Vi polysaccharidvaccine] (tyfus), produceret af Sanofi Pasteur SA, blev sammenlignet [se *lægemiddel Interaktioner (7)* og *Samtidig vaccineadministration (14.3)]* for en beskrivelse af samtidigt administrerede vacciner, studiedesign og antal deltagere. Flere deltagere oplevede smerter efter tyfusvaccination end efter Menactra-vaccination (tyfus + placebo, 76% versus Menactra + Tyfus, 47%). Størstedelen (70%-77%) af de anmodede om behandling på injektionsstedet reaktioner for begge grupper på begge injektionssteder blev rapporteret som grad 1 og forsvandt inden for 3 dage. efter vaccination. I begge grupper var den mest almindelige systemiske reaktion hovedpine (Menactra +

Machine Translated by Google

Tyfus, 41%; Tyfus + Placebo, 42%; Menactra alene, 33%) og træthed (Menactra + Tyfus, 38 %; Tyfus + Placebo, 35 %; Menactra alene, 27 %). Feber ÿ40,0 ºC og anfald var ikke observeret. rapporterede i begge grupper.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Ud over rapporter i kliniske forsøg, globale frivillige bivirkningsrapporter modtaget siden markedsintroduktioner af Menactra er anført nedenfor. Denne liste inkluderer alvorlige hændelser og/eller begivenheder, som blev inkluderet baseret på alvorlighed, rapporteringshyppighed eller en plausibel årsagssammenhæng til Menactra. Da disse hændelser blev rapporteret frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccination.

- *Blod- og lymfesystemlidelser*

  Lymfadenopati

- *Forstyrrelser i immunsystemet*

  Overfølsomhedsreaktioner såsom anafylaksi/anafylaktisk reaktion, hvæsen, problemer med at vejrtrækning, hævelse i de øvre luftveje, urticaria, erytem, kløe, hypotension

- *Nervesystemets lidelser*

  Guillain-Barré syndrom, paræstesi, vasovagal synkope, svimmelhed, kramper, ansigtsudslæt parese, akut dissemineret encephalomyelitis, transversal myelit

- *Muskel-, led- og bindevævslidelser*

Machine Translated by Google

Muskelsmerter

• *Generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet*

Store reaktioner på injektionsstedet, omfattende hævelse af det injicerede lem (kan være forbundet med med erytem, varme, ømhed eller smerte på injektionsstedet).

Sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring

Risikoen for GBS efter behandling med Menactra blev evalueret i et amerikansk retrospektivt kohortestudie ved hjælp af data om sundhedsforsikringskrav fra 9.578.688 personer i alderen 11 til 18 år, hvoraf 1.431.906 (15%) fik Menactra. Ud af 72 journalbekræftede GBS-tilfælde havde ingen modtog Menactra inden for 42 dage før symptomdebut. Yderligere 129 potentielle tilfælde af GBS kunne ikke bekræftes eller udelukkes på grund af manglende eller utilstrækkelige journaloplysninger. I en analyse, der tog højde for de manglende data, blev estimater af den tilskrivelige risiko for GBS varierede fra 0 til 5 yderligere tilfælde af GBS pr. 1.000.000 vaccinerede inden for 6-ugers perioden. efter vaccination.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig administration med andre vacciner

Menactra-vaccinen blev administreret samtidigt med Typhim Vi® [Tyfus Vi polysaccharid Vaccine] (Tyfus) og adsorberet stivkrampe- og difteritoksoider, til voksenbrug (Td) vaccine, hos personer i alderen 18 til 55 år og 11 til 17 år, henholdsvis. Hos børn i alderen 4 til 6 år år gammel, Menactra blev administreret sammen med DAPTACEL, og hos børn under 2 år

Machine Translated by Google

år blev Menactra administreret samtidig med en eller flere af følgende vacciner: PCV7, MMR, V, MMRV eller HepA [se *Kliniske studier* (14) og *Bivirkninger* (6)].

Når Menactra og DAPTACEL skal gives til børn i alderen 4 til 6 år, 5. Samtidig administration af de 2 vacciner eller administration af Menactra før DAPTACEL. Administration af Menactra én måned efter DAPTACEL er har vist sig at reducere meningokok-antistofresponser på Menactra. Data er ikke tilgængelige evaluer immunresponset på Menactra administreret til yngre børn efter DAPTACEL eller Menactra administreret til personer under 11 år efter anden difteriinfektion toksoidholdige vacciner [se *kliniske studier* (14.3)].

Pneumokok-antistofresponser mod nogle serotyper i PCV7 blev reduceret efter co-administration af Menactra og PCV7 [se *Samtidig vaccineadministration* (14.3)].

Bland ikke Menactra med andre vacciner i samme sprøjte. Når Menactra administreres samtidig med andre injicerbare vacciner, bør vaccinerne administreres med forskellige sprøjter og gives på separate injektionssteder.

7.2 Immunsuppressive terapier

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler, og kortikosteroider (anvendt i større end fysiologiske doser) kan reducere immunforsvaret respons på vacciner.

Machine Translated by Google

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Register over graviditetseksponering

Der findes et register over graviditetseksponering, der overvåger graviditetsresultater hos kvinder, der er udsat for Menactra under graviditet. For at tilmelde dig eller få information om registret, kontakt Sanofi Pasteur på 1-800-822-2463.

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, tab eller andre negative udfald. I USA generelt population, den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter er henholdsvis 2% til 4% og 15% til 20%. Der er ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier af Menactra-administration hos gravide kvinder i USA. Tilgængelige data antyder, at forekomsten af større fødselsdefekter og spontan abort hos kvinder, der fik Menactra 30 dage før graviditet eller under graviditet er i overensstemmelse med estimerede baggrundsrater.

Et studie af udviklingstoksicitet blev udført på hunmus, der fik 0,1 ml (i opdelte doser) af Menactra før parring og under drægtighedsperioden (en enkelt dosis til mennesker er 0,5 ml). Undersøgelsen viste ingen tegn på skade på fosteret forårsaget af Menactra [se *dyredata* (8.1)].

Data

Menneskelige data

Et graviditetsregister over 11 år (2005-2016) omfattede 222 rapporter om eksponering for Menactra fra 30 dage før eller på et hvilket som helst tidspunkt under graviditeten. Af disse rapporter havde 87 kendt

Machine Translated by Google

graviditetsresultater tilgængelige og var tilmeldt graviditetsregisteret før resultaterne er kendte. Resultaterne blandt disse prospektivt fulgte graviditeter omfattede 2 større fødselsfald defekter og 6 aborter.

Dyredata

Der blev udført et studie af udviklingstoksicitet på hunmus. Dyrene fik administreret 0,1 ml Menactra (i opdelte doser) på hvert af følgende tidspunkter: 14 dage før parringer og på dag 6 og 18 af drægtighedsperioden (en enkelt dosis til mennesker er 0,5 ml). Der var ingen vaccinerelaterede fostermisdannelser eller variationer, og ingen negative virkninger på før fravænning udvikling observeret i undersøgelsen.

8.2 Amning

Risikooversigt

De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med mors kliniske behov for Menactra og eventuelle bivirkninger på det ammede barn fra Menactra. Der er ingen data tilgængelige til at vurdere virkningerne af Menactra på det ammede spædbarn eller på mælkeproduktion/udskillelse.

8.4 Pædiatrisk brug

Menactra er ikke godkendt til brug hos spædbørn under 9 måneder. Tilgængelige data viser, at spædbørn, der fik tre doser Menactra (i alderen 2, 4 og 6 måneder), havde mindsket responser på hver meningokokvaccineserogruppe sammenlignet med ældre børn, der fik to doser i en alder af 9 og 12 måneder.

Machine Translated by Google

8.5 Geriatrisk brug

Sikkerhed og effektivitet af Menactra hos voksne over 55 år er ikke blevet undersøgt. etableret.

11 BESKRIVELSE

Menactra er en steril, intramuskulært administreret vaccine, der indeholder *N meningitidis* serogruppe A-, C-, Y- og W-135-kapsulære polysaccharidantigener individuelt konjugeret til difteritoksoid protein. *N meningitidis* A-, C-, Y- og W-135-stammer dyrkes på Mueller Hinton-agar (3) og dyrket i Watson Scherp (4) medier indeholdende casaminosyre. Polysacchariderne ekstraheres fra *N meningitidis* -cellerne og renset ved centrifugering, detergentudfældning, alkohol udfældning, solventekstraktion og diafiltrering. For at forberede polysacchariderne til konjugering, de depolymeriseres, derivatiseres og renses ved diafiltrering. Difteritoksin er udvundet fra *Corynebacterium diphtheriae* dyrket i modificeret dyrkningsmedium indeholdende hydrolyseret kasein (5) og afgiftes ved hjælp af formaldehyd. Difteritoksoidproteinet renses ved hjælp af ammonium sulfatfraktionering og diafiltrering. De derivatiserede polysaccharider er kovalent bundet til difteritoksoid og renset ved seriel diafiltrering. De fire meningokokkomponenter, der er til stede som individuelle serogruppespecifikke glykokonjugater udgør den endelige formulerede vaccine. Nej konserveringsmiddel eller adjuvans tilsættes under fremstillingen. Hver dosis på 0,5 ml kan indeholde rester mængder formaldehyd på mindre end 2,66 mcg (0,000532%), ifølge beregning. Styrken af Menactra bestemmes ved at kvantificere mængden af hvert polysaccharid-antigen, der er konjugeret til difteritoksoidprotein og mængden af tilstedeværende ukonjugeret polysaccharid.

Machine Translated by Google

Menactra fremstilles som en steril, klar til let uklar væske. Hver dosis på 0,5 ml vaccine er formuleret i natriumfosfatbufret isotonisk natriumkloridopløsning til at indeholde 4 mcg af hver af meningokok A-, C-, Y- og W-135 polysaccharider konjugeret til cirka 48 mcg af difteritoksoidproteinbærer.

Hætteglassets prop er ikke lavet af naturgummilatex.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Tilstedeværelsen af bakteriedræbende antikapsulære meningokokantistoffer er blevet forbundet med beskyttelse mod invasiv meningokoksygdom (6) (7). Menactra inducerer produktionen af bakteriedræbende antistoffer specifikke for kapselpolysacchariderne af serogrupperne A, C, Y og W-135.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

Menactra er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller for forringelse af fertilitet hos mænd. Et udviklingstoksicitetsstudie hos dyr viste, at Menactra ikke havde nogen effekt på hunfertilitet hos mus [se *Drægtighed (8.1)]*.

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Effektivitet

Det serumbakteriedræbende assay (SBA), der blev brugt til at teste sera, indeholdt en eksogen komplementkilde, der enten var menneske (SBA-H) eller kaninunge (SBA-BR). (8)

Machine Translated by Google

Responsen på vaccination efter to doser vaccine administreret til børn på 9 og 12 år måneder og efter én dosis vaccine administreret til børn i alderen 2 til 10 år -årsalderen blev evalueret ud fra andelen af deltagere, der havde en SBA-H-antistoftiter på 1:8 eller større, for hver serogruppe. Hos personer i alderen 11 til 55 år var responsen på vaccination med en enkelt dosis vaccine blev evalueret ud fra andelen af deltagere med en 4-dobbelt eller større stigning i bakteriedræbende antistoffer mod hver serogruppe målt ved SBA-BR. For personer i alderen 2 til 55 år, vaccineeffektivitet efter en enkelt dosis blev udledt fra demonstration af immunologisk ækvivalens med et amerikansk godkendt meningokokpolysaccharid-vaccine, Menomune – A/C/Y/W-135-vaccine som vurderet af SBA.

14.2 Immunogenicitet

børn i alderen 9 til 12 måneder

I et randomiseret, amerikansk, multicenterforsøg fik børn Menactra i en alder af 9 måneder og 12 måneder. år. Den første Menactra-dosis blev administreret alene, efterfulgt af en anden Menactra-dosis givet alene (N=404), eller med MMRV (N=302), eller med PCV7 (N=422). For alle deltagere blev sera opnået cirka 30 dage efter sidste vaccination. Der var ingen væsentlige forskelle i demografiske karakteristika mellem vaccinegrupperne. Medianalderen for administration af de første dosis Menactra var 278-279 dage gamle.

Machine Translated by Google

Tabel 5: Bakteriedræbende antistofresponsa30 dage efter en anden dosis Menactra Administreret alene eller samtidig med MMRV eller PCV7 efter 12 måneders brug Alder

		Vaccinationer givet ved 12 måneders alderen efter en dosis på Menactra i en alder af 9 måneder					
		Menactra		Menactra + MMRV		Menactra + PCV7	
		(N=272-277)b		(N=177-180)b		(N=264-267)b	
Serogruppe			(95% KI) c		(95% KI) c		(95% KI) c
EN	% ÿ1:8d	95,6	(92,4; 97,7)	92,7	(87,8; 96,0)	90,5	(86,3; 93,8)
	GMT	54,9	(46,8; 64,5)	52,0	(41,8; 64,7)	41,0	(34,6; 48,5)
C	% ÿ1:8d	100,0	(98,7; 100,0)	98,9	(96,0; 99,9)	97,8	(95,2; 99,2)
	GMT	141,8	(123,5; 162,9)	161,9	(136,3; 192,3)	109,5	(94,1; 127,5)
Y	%ÿ1:8d	96,4	(93,4; 98,2)	96,6	(92,8; 98,8)	95,1	(91,8; 97,4)
	GMT	52,4	(45,4; 60,6)	60,2	(50,4; 71,7)	39,9	(34,4; 46,2)
W-135	%ÿ1:8d	86,4	(81,8; 90,3)	88,2	(82,5; 92,5)	81,2	(76,0; 85,7)
	GMT	24.3	(20,8; 28,3)	27,9	(22,7; 34,3)	17,9	(15,2; 21,0)

et - serumbakteriedræbende assay med en eksogen human komplementkilde (SBA-H).

b N=Antal deltagere med mindst ét gyldigt serologiresultat fra en blodprøve taget mellem dag 30 og 44 efter vaccination.

c 95% CI'er for proportionerne er beregnet ud fra Clopper-Pearson Exact-metoden og normalapproksimation for GMT'ernes.

d Andelen af deltagere, der opnåede en SBA-H-titer på mindst 1:8 tredive dage efter den anden dosis Menactra.

Machine Translated by Google

Administration af Menactra til børn i alderen 12 måneder og 15 måneder blev evalueret i et amerikansk studie. Før den første dosis havde 33,3 % [n=16/48] af deltagerne en SBA-H-titer >1:8 til serogruppe A og 0-2% [n=0-1 af 50-51] til serogrupperne C, Y og W-135. Efter den anden dosis, procentdele af deltagere med en SBA-H-titer >1:8 var: 85,2%, serogruppe A [n=46/54]; 100,0%, Serogruppe C [n=54/54]; 96,3%, Serogruppe Y [n=52/54]; 96,2%, Serogruppe W-135 [n=50/52].

personer i alderen 2 til 55 år

Immunogenicitet blev evalueret i tre sammenlignende, randomiserede, amerikanske, multicenter, aktive kontrollerede kliniske forsøg, der inkluderede børn (2 til 10 år), unge (11 til 18 år) og voksne (18 til 55 år). Deltagerne modtog en enkelt doser Menactra (N=2526) eller Menomune – A/C/Y/W-135 (N=2317). For alle undersøgte aldersgrupper, sera blev indsamlet før og cirka 28 dage efter vaccination. [Blindingsprocedurer for sikkerhedsvurderinger er beskrevet i *Bivirkninger (6).]*

I hvert af forsøgene var der ingen væsentlige forskelle i demografiske karakteristika mellem vaccinegrupperne, mellem immunogenicitetsundergrupper eller den samlede studiepopulation. I studiet af børnene i alderen 2 til 10 år var deltagernes medianalder 3 år; 95 % gennemførte undersøgelsen. I ungdomsforsøget var medianalderen for begge grupper 14 år; 99 % gennemførte studie. I voksenforsøget var medianalderen for begge grupper 24 år; 94 % gennemførte studiet.

Machine Translated by Google

Immunogenicitet hos børn i alderen 2 til 10 år

Ud af 1408 inkluderede børn i alderen 2 til 10 år blev immunresponser evalueret i en delmængde af Menactra-deltagere (2 til 3 år, n=52; 4-10 år, n=84) og Menomune – A/C/Y/W-135 deltagere (2 til 3 år, n=53; 4-10 år, n=84) var sammenlignelige for alle fire serogrupper (tabel 6).

Machine Translated by Google

Tabel 6: Sammenligning af bakteriedræbende antistofresponser på Menactra og Menomune –

A/C/Y/W-135 28 dage efter vaccination for en delmængde af deltagere i alderen 2 til 3 år

år og 4 til 10 år

		Alder 2 til 3 år				Alder 4 til 10 år			
		Menactra		Menomune – A/C/Y/W-135		Menactra		Menomune – A/C/Y/W-135	
		Nb=48-52		Nb=50-53		Nb=84		Nb=84	
Serogruppe			(95% KI)c		(95% KI)c		(95% KI)c		(95% KI)c
EN	% ÿ1:8d	73	(59,84)	64	(50,77)	81	(71,89)	55	(44,66)
	GMT 10		(8,13)	10	(7,12)	19	(14,26)	7	(6,9)
C	% ÿ1:8d 63		(48,76)	38	(25,53)	79	(68,87)	48	(37,59)
	GMT 27		(14,52)	11	(5,21)	28	(19,41)	12	(7,18)
Y	% ÿ1:8d	88	(75,95)	73	(59,84)	99	(94.100)	92	(84,97)
	GMT 51		(31,84)	18	(11,27)	99	(75.132)	46	(33,66)
W-135	% ÿ1:8d 63		(47,76)	33	(20,47)	85	(75,92)	79	(68,87)
	GMT 15		(9,25)	5	(3,6)	24	(18,33)	20	(14,27)

et serumbakteriedræbende assay med en eksogen human komplementkilde (SBA-H).

b N=Antal delmængdedeltagere med mindst ét gyldigt serologiresultat på dag 0 og dag 28.

c 95% CI for den geometriske middeltiter (GMT) blev beregnet ud fra en tilnærmelse til normalen fordeling.

d . Andelen af deltagere, der opnåede en SBA-H-titer på mindst 1:8, blev vurderet ved hjælp af en 10% non-inferioritetsanalyse. margin og en ensidig type 1-fejlrate på 0,025.

I delmængden af deltagere i alderen 2 til 3 år med udetekterbare prævaccinationstitre (dvs. SBA-H-titre <1:4 på dag 0), serokonverteringsrater (defineret som andelen af deltagere med

Machine Translated by Google

SBA-H-titere ÿ1:8 på dag 28) var ens for Menactra og Menomune – A/C/Y/W-135 modtagere. Menactra-deltagerne opnåede serokonverteringsrater på: 57%, serogruppe A (n=12/21); 62%, serogruppe C (n=29/47); 84%, serogruppe Y (n=26/31); 53%, serogruppe W-135 (n=20/38). Serokonverteringsraterne for Menomune-A/C/Y/W-135-modtagere var: 55 %, Serogruppe A (n=16/29); 30%, Serogruppe C (n=13/43); 57%, Serogruppe Y (n=17/30); 26%, Serogruppe W-135 (n=11/43).

I delmængden af deltagere i alderen 4 til 10 år med udetekterbare prævaccinationstitre (dvs. SBA-H-titere <1:4 på dag 0), serokonverteringsrater (defineret som andelen af deltagere med SBA-H-titere ÿ1:8 på dag 28) var ens for Menactra og Menomune – A/C/Y/W-135 modtagere. Menactra-deltagerne opnåede serokonverteringsrater på: 69%, serogruppe A (n=11/16); 81%, serogruppe C (n=50/62); 98%, serogruppe Y (n=45/46); 69%, serogruppe W-135 (n=27/39). Serokonverteringsraterne for Menomune-A/C/Y/W-135-modtagere var: 48%, Serogruppe A (n=10/21); 38%, Serogruppe C (n=19/50); 84%, Serogruppe Y (n=38/45); 68%, Serogruppe W-135 (n=26/38).

Immunogenicitet hos unge i alderen 11 til 18 år

Resultater fra det sammenlignende kliniske forsøg udført på 881 unge i alderen 11 til 18 år viste, at immunresponserne på Menactra og Menomune – A/C/Y/W-135 var ens for alle fire serogrupper (Tabel 7).

Hos deltagere med ikke-detekterbare prævaccinationstitre (dvs. SBA-BR-titre <1:8 på dag 0), serokonverteringsrater (defineret som andelen af deltagere, der opnår en ÿ4-dobbelt stigning i SBA-)

Machine Translated by Google

BR-titere på dag 28) var ens for Menactra og Menomune – A/C/Y/W-135 modtagere. Menactra-deltagerne opnåede serokonverteringsrater på: 100%, serogruppe A (n=81/81); 99%, serogruppe C (n=153/155); 98%, serogruppe Y (n=60/61); 98%, serogruppe W-135 (n=161/164). Serokonverteringsraterne for Menomune-A/C/Y/W-135-modtagere var: 100%, serogruppe A (n=93/93); 99%, serogruppe C (n=151/152); 100%, serogruppe Y (n=47/47); 99%, serogruppe W-135 (n=138/139).

Immunogenicitet hos voksne i alderen 18 til 55 år

Resultater fra det sammenlignende kliniske forsøg udført på 2554 voksne i alderen 18 til 55 år viste, at immunresponserne på Menactra og Menomune – A/C/Y/W-135 var ens for alle fire serogrupper (tabel 7).

Machine Translated by Google

Tabel 7: Sammenligning af bakteriedræbende antistofresponser på Menactra og Menomune –

A/C/Y/W-135 28 dage efter vaccination for deltagere i alderen 11 til 18 år og 18 til 55 år

		Alder 11 til 18 år				Alder 18 til 55 år			
		Menactra		Menomune – A/C/Y/W-135		Menactra		Menomune – A/C/Y/W-135	
		Nb =423		Nb =423		Nb =1280		Nb =1098	
Serogruppe			(95% KI)c		(95% KI)c		(95% KI)c		(95% KI)c
EN	% ÿ4 gange forhøjet	92,7	(89,8, 95,0)	92,4	(89,5, 94,8)	80,5	(78,2, 82,6)	84,6	(82,3, 86,7)
	GMT	5483	(4920, 6111)	3246	(2910, 3620)	3897	(3647, 4164)	4114	(3832, 4417)
C	% ÿ4 gange forhøjet	91,7	(88,7, 94,2)	88,7	(85,2, 91,5)	88,5	(86,6, 90,2)	89,7	(87,8, 91,4)
	GMT	1924	(1662, 2228)	1639	(1406, 1911)	3231	(2955, 3533)	3469	(3148, 3823)
Y	% ÿ4 gange forhøjet	81,8	(77,8, 85,4)	80,1	(76,0, 83,8)	73,5	(71,0, 75,9)	79,4	(76,9, 81,8)
	GMT	1322	(1162, 1505)	1228	(1088, 1386)	1750	(1597, 1918)	2449	(2237, 2680)
W-135	% ÿ4 gange forhøjet	96,7	(94,5, 98,2)	95,3	(92,8, 97,1)	89,4	(87,6, 91,0)	94,4	(92,8, 95,6)
	GMT	14:07	(12:32, 16:07)	15:45	(13:84, 17:25)	12:71	(11:72, 13:78)	18:71	(17:23, 20:32)

et serum baktericidt assay med babykaninkomplement (SBA-BR).

b N=Antal delmængdedeltagere med mindst ét gyldigt serologiresultat på dag 0 og dag 28.

c 95% CI for den geometriske middeltiter (GMT) blev beregnet ud fra en tilnærmelse til normalen fordeling.

dages Menactra var ikke-inferiør i forhold til Menomune – A/C/Y/W-135. Ikke-inferiøritet blev vurderet ud fra andelen af deltagere med en 4-dobbelt eller større stigning i SBA-BR-titer for *N meningitidis* serogrupperne A, C, Y og W-135 ved brug af en 10% ikke-inferioritetsmargin og en ensidig type I-fejlrate på 0,05.

Machine Translated by Google

Hos deltagere med ikke-detekterbare prævaccinationstitre (dvs. SBA-BR-titre <1:8 på dag 0), serokonverteringsrater (defineret som andelen af deltagere, der opnår en ÿ4-dobbelt stigning i SBA-) BR-titre på dag 28) var ens for Menactra og Menomune – A/C/Y/W-135 modtagere. Menactra-deltagerne opnåede serokonverteringsrater på: 100%, serogruppe A (n=156/156); 99%, Serogruppe C (n=343/345); 91%, Serogruppe Y (n=253/279); 97%, Serogruppe W-135 (n=360/373). Serokonverteringsraterne for Menomune-A/C/Y/W-135-modtagere var: 99%, serogruppe A (n=143/144); 98%, serogruppe C (n=297/304); 97%, serogruppe Y (n=221/228); 99%, serogruppe W-135 (n=325/328).

Immunogenicitet hos unge og voksne efter boostervaccination

For en beskrivelse af studiedesignet og antallet af deltagere, [se *Erfaring med kliniske forsøg, Boostervaccinationsstudie (6.1).]* Før revaccination, procentdelen af deltagere (n=781) med en SBA-H-titer >1:8 var 64,5 %, 44,2 %, 38,7 % og 68,5 % for serogrupperne A, C, Y og W-135, henholdsvis. Blandt den delmængde af forsøgsdeltagere (n=112), for hvem SBA-H-responser ved Dag 6 blev vurderet, 86,6%, 91,1%, 94,6% og 92,0% opnåede en ÿ4-dobbelt stigning i SBA-H-titer for Serogrupper A, C, Y og W-135, henholdsvis. Andelen af deltagere (n=781), der opnåede en ÿ4-dobbelt stigning i SBA-H-titer på dag 28 var 95,0 %, 95,3 %, 97,1 % og 96 % for serogrupper A, C, Y og W-135, henholdsvis. Andelen af deltagere, der opnåede en SBA-H-titre ÿ1:8 ved dag 28 var >99 % for hver serogruppe.

14.3 Samtidig vaccineadministration

Machine Translated by Google

MMRV (eller MMR + V) eller PCV7

I et amerikansk, aktivt kontrolleret forsøg fik 1179 børn Menactra i 9 og 12 måneders alderen. år. Ved 12 måneders alderen fik disse børn Menactra samtidig med MMRV (N=616), eller MMR + V (N=48) eller PCV7 (N=250). En anden gruppe 12 måneder gamle børn fik MMRV + PCV7 (N=485). Sera blev taget cirka 30 dage efter de sidste vaccinationer. Antistofresponser mod mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper blandt børn, der fik Menactra og MMRV (eller MMR og V) var sammenlignelige med tilsvarende antistofresponser blandt børn, der fik MMRV og PCV7.

Da Menactra blev givet samtidig med PCV7, blev non-inferioritetskriterierne for sammenligninger af pneumokok-IgG-GMC'er (øvre grænse for det tosidede 95% CI af GMC-forholdet ÿ2) var ikke opfyldte kravene for 3 ud af 7 serotyper (4, 6B, 18C). I en delmængde af deltagere med tilgængelige sera, GMT-data fra pneumokok-opsonofagocytiske assays var i overensstemmelse med IgG GMC-data.

Td-vaccine

I et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret forsøg deltog 1021 deltagere i alderen 11 til 17 år modtog Td-vaccine og Menactra samtidigt (N=509), eller Td-vaccine efterfulgt af en måned senere af Menactra (N=512). Sera blev indsamlet cirka 28 dage efter hver respektive vaccination. Andelen af deltagere med en 4-dobbelt eller større stigning i SBA-BR-titer til meningokok serogrupperne C, Y og W-135 var højere, når Menactra blev givet samtidigt med Td-vaccine (86%-96%) end da Menactra blev givet en måned efter Td-vaccine (65%-91%). Antistofresponserne mod stivkrampe og difteri var ens i begge studier. grupper.

Machine Translated by Google

Typhim VI

I et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret forsøg med 945 deltagere i alderen 18 til 55 år fik Typhim Vi og Menactra samtidigt (N=469), eller Typhim Vi blev fulgt op i en måned senere af Menactra (N=476). Sera blev indsamlet cirka 28 dage efter hver respektive vaccination. Antistofresponserne på Menactra og Typhim Vi-komponenterne var ens i begge studiegrupper.

DAPTACEL og IPV

I et randomiseret, parallelt gruppebaseret, amerikansk multicenter klinisk forsøg udført på børn i alderen 4 til 6 år år blev Menactra administreret som følger: 30 dage efter samtidig DTaP (DAPTACEL®, Sanofi Pasteur Limited) + IPV (IPOL® , Sanofi Pasteur SA) [Gruppe A]; samtidig med DAPTACEL efterfulgt 30 dage senere af IPV [Gruppe B]; samtidig med IPV efterfulgt 30 dage senere af DAPTACEL [Gruppe C]. Sera blev indsamlet cirka 30 dage efter efter hver respektive vaccination. [Se *erfaring fra kliniske forsøg* (6.1).]

Da Menactra blev administreret 30 dage efter DAPTACEL (og IPV) [Gruppe A], var der en signifikant Der blev observeret lavere SBA-H GMT'er for alle 4 meningokok-serogrupper sammenlignet med Menactra. (og IPV) administreret 30 dage før DAPTACEL [Gruppe C]. Da Menactra blev administreret samtidig med DAPTACEL [Gruppe B], SBA-H GMT'er til meningokokinfektioner serogrupper A, C og W-135 var ikke-inferiøre i forhold til dem, der blev observeret efter Menactra (og IPV) [Gruppe C]. Kriteriet for ikke-inferioritet blev kun marginalt ikke opfyldt for meningokok serogruppe Y. Ikke-inferioritet af SBA-H GMT'er efter samtidig administration af Menactra og

Machine Translated by Google

DAPTACEL sammenlignet med dem efter samtidig behandling med Menactra og IPV blev afsluttet, hvis den øvre grænsen for det 2-sidede 95% CI af (GMTGruppe C divideret med GMTGruppe B) beregnet separat for hver af serogrupperne var <2.

De respektive SBA-H GMT'er og andel (%) af deltagere i gruppe A, B og C-studiet, der opnår en SBA-H-titer på ÿ1:8, er vist i tabel 8.

Tabel 8: Bakteriedræbende antistofresponsa 30 dage efter administration af Menactra

Alene eller samtidig med DAPTACEL eller IPV

		Vacciner administreret ved besøg 1 og 30 dage senere ved besøg 2					
	Besøg 1 Besøg 2	Gruppe A DAPTACEL + IPV Menactra		Gruppe B Menactra + DAPTACEL IPV		Gruppe C Menactra + IPV DAPTACEL	
		(N=250)b		(N=238)b		(N=121)b	
Serogruppe			(95% KI)c		(95% KI)c		(95% KI)c
EN	% ÿ1:8d	49,6	(41,0; 58,3)	67,2	(58,4; 75,1)	64,4	(54,4; 73,6)
	GMT 6,7		(5,7; 8,0)	10,8	(8,7; 13,3)	10.4	(8,1; 13,3)
C	% ÿ1:8d	20.3	(13,9; 28,0)	50,4	(41,5; 59,2)	50,5	(40,5; 60,5)
	GMT 3.3		(2,7; 3,9)	8.1	(6,3; 10,5)	7,8	(5,8; 10,7)
Y	%ÿ1:8d	44,2	(35,8; 52,9)	80,2	(72,3; 86,6)	88,5	(80,7; 93,9)
	GMT 6,5		(5,1; 8,2)	18.1	(14,2; 22,9)	26.2	(20,0; 34,4)
W-135	%ÿ1:8d	55,1	(46,4; 63,5)	87,8	(80,9; 92,9)	82,7	(74,0; 89,4)
	GMT	8.4	(6,7; 10,6)	22,8	(18,5; 28,1)	21,7	(16,6; 28,4)

et serumbakteriedræbende assay med en eksogen human komplementkilde (SBA-H).

b N=Samlet antal forsøgspersoner i studiepopulationen pr. gruppe.

c 95% CI'er for proportionerne er beregnet ud fra Clopper-Pearson Exact-metoden og normalapproksimation for GMT'ernes.

d Andelen af deltagere, der opnåede en SBA-H-titer på mindst 1:8, 30 dage efter Menactra.

Machine Translated by Google

Når Menactra blev administreret samtidig med DAPTACEL, blev der observeret antistofresponser mod tre af kighoste-antigenerne (kighostetoksin, filamentøs hæmagglutinin og pertactin) (GMC'er), tetanustoksin (% deltagere med antistofkoncentrationer >1,0 IE/ml) og difteritoksin (% deltagere med antistofkoncentrationer >1,0 IE/ml) var ikke ringere end dem, der blev observeret efter DAPTACEL og IPV. GMC'erne for kighoste-antifimbriae var marginalt lavere, når Menactra blev givet og DAPTACEL blev administreret samtidigt.

Machine Translated by Google

15 REFERENCER

1 CDC. Guillain-Barré syndrom blandt modtagere af Menactra® meningokokkonjugat vaccine-USA, juni 2005-september 2006. MMWR Morb Mortal Ukly Rep 2006;55:1120-1124. Rettelse i: MMWR Morb Mortal Ukly Rep 2006;55(43):1177.

2 Harvard Medical School/Harvard Pilgrim Health Care Institute. Risiko for Guillain-Barré Syndrom efter meningokokkonjugatvaccination (MCV4). Endelig studierapport. Revideret 11. marts 2010.

3 Mueller JH, et al. Et proteinfrit medium til primær isolering af gonokokker og meningokok. Proc Soc Exp Biol Med 1941;48:330-333.

4 Watson RG, et al. Den specifikke hapten af gruppe C (gruppe IIa) meningokok. I. Præparation og immunologisk adfærd. J Immunol 1958;81:331-336.

5 Mueller JH, et al. Produktion af difteritoksin med høj potention (100 Lf) på en reproducerbar medium. J Immunol 1941;40:21-32.

6 Mäkelä PH, et al. Udviklingen af konjugerede vacciner. Expert Rev Vaccines 2002;1:399-410.

7 Goldschneider I, et al. Menneskelig immunitet over for meningokokker. I. Humorale cellers rolle antistoffer. J Exp Med 1969;129:1307-1326.

8 Maslanka SE, et al. Standardisering og en multilaboratoriesammenligning af Neisseria meningitidis serogruppe A og C serum bakteriedræbende assays. Clin and Diag Lab Immunol 1997;4:156-167.

Machine Translated by Google

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

16.1 Hvordan leveret

- Enkeltdosis hætteglas, 0,5 ml (NDC 49281-589-58). Leveres som en pakke med 5 hætteglas (NDC 49281-589-05).

16.2 Opbevaring og håndtering

Opbevares ved 2° til 8°C (35° til 46°F). MÅ IKKE FRYSES. Frosne/tidligere frosne produkter bør ikke må ikke anvendes. Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Vaccineinformationserklæringer er påkrævet i henhold til den nationale lov om vaccineskader mod børn fra 1986, der skal gives til patienten, forælderen eller værgen før immunisering. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).

Informer patienterne, forældrene eller værgerne om:

- Potentielle fordele og risici ved immunisering med Menactra.
- Potentiale for bivirkninger, der har været tidsmæssigt forbundet med administration af Menactra eller andre vacciner, der indeholder lignende komponenter.
- Indberette eventuelle bivirkninger til deres sundhedsudbyder.
- Sanofi Pasteur Inc. Graviditetsregister, hvor det er relevant [se *Graviditet (8.1)*].

Machine Translated by Google

Menactra® er et registreret varemærke tilhørende Sanofi, dets associerede selskaber og datterselskaber.

Fremstillet af:

Sanofi Pasteur Inc.

Swiftwater PA 18370 USA

7186